A Monsieur le Professeur Tiffeneau
Hommage de ma respectueuse gratitude
F. Mercier

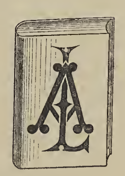
EXPOSÉ DES TITRES

ET

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DU

Docteur Fernand MERCIER



PARIS
AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR
93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93
—
1923

TITRES ET SERVICES

I. TITRES UNIVERSITAIRES

Certificat d'Etudes supérieures physiques, chimiques et naturelles (S. P. C. N.), Paris 1912.

Certificat d'études supérieures de Botanique, Paris, 1913.

Certificat d'études supérieures de Physiologie générale, Paris, 1913.

Licencié ès-sciences, Paris, 1913.

Docteur en médecine, Paris, 1922.

II. RÉCOMPENSES

Lauréat de la Faculté de Médecine de Paris. Prix de thèse 1922, Médaille d'argent.

III. FONCTIONS ET ENSEIGNEMENT UNIVERSITAIRES

1912-1914 — Moniteur aux Travaux pratiques de Pharmacologie et Matière Médicale (Ancien Régime).

1919-1922. — Préparateur-chef du Laboratoire de Pharmacologie et Matière Médicale de la Faculté de Médecine de Paris chargé de conférences pratiques de Pharmacologie et Matière Médicale (Ancien Régime).

1920-1922. — Assistant du chef des Travaux pratiques de Pharmacologie (Nouveau Régime).

1922-1927. — Préparateur des Travaux pratiques de Pharmacologie et Matière Médicale. Chargé de conférences (Ancien et Nouveau Régime).

1925-1926. - Chargé des fonctions de Chef des Travaux pratiques de Pharmacologie et Matière médicale.

IV. SERVICES MILITAIRES

Août 1914-janvier 1915. — Mobilisé à la 4e section d'infirmiers au Mans (hôpital temporaire n° 16).

Janvier 1915. — Congé de réforme temporaire d'un an.

Septembre 1915. — Réincorporé sur demande. Médecin auxiliaire attaché à la IIIe région (Vernon).

Février 1916-septembre 1917. — Médecin auxiliaire aux armées (7e division) C V A D, 7, puis 1er groupe, 26e R. A. C.

Septembre 1917. — Médecin aide-major de 2e classe au 26e R. A. C.

Février 1918. — Affecté à la place du Mans (IVe région) après évacuation des armées.

Août 1918. — Affecté à la gare régulatrice de St-Dizier, médecin-chef train sanitaire 5, Midi.

Novembre 1918-Août 1919. — Médecin-adjoint au médecin-chef de la gare régulatrice de Metz.

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

1922. — Etude pharmacodynamique de quelques homologues supérieurs de la théobromine (Thèse de Doctorat en Médecine, Paris, 1922).

1923. — Sur la toxicité d'un nouveau sel de bismuth soluble : un cacodylate de bismuth (*Bull. Soc. Thér.*, 14 mars 1923).

— Sur l'éthylthéobromine (en collaboration avec A. Landrin) *Bull. Soc. Thérap.*, 14 mars 1923.

— Etude pharmacodynamique du principe toxique des fleurs de pyrèthre (en collaboration avec J. Chevalier (Com^on à l'Académie des Sciences, 22 mai 1923).

— Sur les doses convulsivantes et les doses mortelles de chlorhydrate de cocaïne administré par voie intraveineuse chez le chien (en collaboration avec M. le Professeur A. Richaud. Com^on à la Société de Biologie, 26 mai 1923).

1925.- Action de la spartéine sur l'appareil car vasculaire du chien (en collaboration ave L.J.Mercier) C.R. Soc. Biol. 93 (1925) 33

- Action de la spartéine sur l'appareil car accélérateur (en collaboration avec L.J.M C.R. Soc. Biol. 93 (1925) 1468.

1926.- Action du violet cristallisé sur l'appare cardio-vasculaire du chien (en collaborat avec A. Alivisatos) C.R. Acad. Sciences (1641-1644.

- Sur le mécanisme de l'action vaso-constri du violet cristallisé (en collaboration a A. Alivisatos) C.R. Soc. Biol. 94 (1926)

1927 .- Sur l'action vaso-constrictrice de l'hyd
ne (en collaboration avec Raymond Hamet)
Acad. Sciences 185 (1927) 363-365.

- L'Adonis vernalis, Etude chimique et pha
dynamique (en collaboration avec L.J. Me
Rev. Pharmacologie et Thérap. expérim. 1
1 - 73 .

- Etude expérimentale des glucosides de l'
vernalis (en collaboration avec R. Lutem
cher et L.J. Mercier) Rev. Pharmacologi
Thérap. exple. 1 (1927) 87-96.

- Influence de la spartéine sur l'action c
que de l'adrénaline syncope adrénalino-s
téinique . C.R. Acad. Sciences , 185 (1927)

- Nouvelles observations sur l'action vasc
re de l'hydrastine (en collaboration ave
mond Hamet) C.R. Soc. Biol. séance du 26 Novem

- Action de l'hydrastine sur la respiratio
C.R. Soc. Biol. séance du 26 Novembre 1927.

REVUES GENERALES ET PUBLICATIONS
D'ENSEIGNEMENT

- Etude des formes médicamenteuses et de
modes d'administration . L'Infirmière f
çaise 3, n°2 (Mai 1925), n°3 (Juin 1925
12 (Mars 1926).

- Classification et étude des médicaments
dications nerveuses . L'Infirmière fran
4, n°3 (Juin 1926), n°9 (Décembre 1926)

- Pharmacologie et Matière médicale à l'u
de l'infirmière (en collaboration avec
Clogne) 1 vol. in 8°, 260 pages . Poina
Paris 1927).

- Quelques nouveautés thérapeutiques . Jo
de Médecine et de Chirurgie pratiques 1
10 Décembre, 841-856.

RECHERCHES SUR LES DÉRIVÉS DE LA XANTHINE :
Etude pharmacodynamique de quelques Homologues supérieurs de la Théobromine

(*Thèse Doctorat Médecine, 1922 ; — Bull. Soc. Thérap.,* *mars 1923*)

C'est dans la série des dérivés xanthiques, que sur les conseils de M. le Professeur Pouchet, j'ai effectué mes premières recherches pharmacodynamiques.

J'ai recherché quelles modifications d'ordre physiologique et toxique, un médicament comme la théobromine, subit quand on remplace l'hydrogène de son azote en position (1), par un alcoyle : le méthyle, l'éthyle, le propyle ou l'allyle.

La théobromine, en adoptant la formule donnée par E. Fischer, est la 3,7 diméthyl, 2,6 dioxypurine.

Ses homologues créés respectivement en position (1) deviennent :

La 1 méthyl, 3,7 diméthyl, 2,6 dioxypurine ou caféine.

La 1 éthyl, 3,7 diméthyl, 2,6 dioxypurine ou éthylthéobromine.

La 1 propyl, 3,7 diméthyl, 2,6 dioxypurine ou propylthéobromine.

La 1 allyl, 3,7 diméthyl, 2,6 dioxypurine ou allylthéobromine.

La solubilité de ces diverses substances dans l'eau et dans une solution aqueuse de benzoate alcalin, peut être résumée dans le tableau suivant (solubilités prises à la température de 15°).

Pour dissoudre il faut :

1 partie de	Eau	Solut. Benzoate Na 25 %
Théobromine.............	1600	122
Caféine..................	75	6,6
Ethylthéobromine.........	35	5,9
Propylthéobromine........	100	8
Allylthéobromine.........	200	11,5

ACTION GÉNÉRALE

Sur la grenouille.

Les homologues supérieurs de la théobromine provoquent lorsqu'on les injecte dans les sacs lymphatiques dorsaux de la grenouille, des phénomènes analogues à ceux produits par la caféine : hyperexcitabilité réflexe avee convulsions et spasmes tétaniques, phénomènes s'accompagnant de rigidité musculaire et de contracture. Les phénomènes convulsifs sont surtout marqués avec l'allylthéobromine.

Sur les souris.

J'ai déterminé l'action générale de la théobromine et de ses dérivés par voie d'injections sous-cutanées. Comme sur la grenouille, ces diverses substances provoquent de l'hyperexcitabilité réflexe et des convulsions, phénomènes qui sont très atténués sous l'influence de la théobromine.

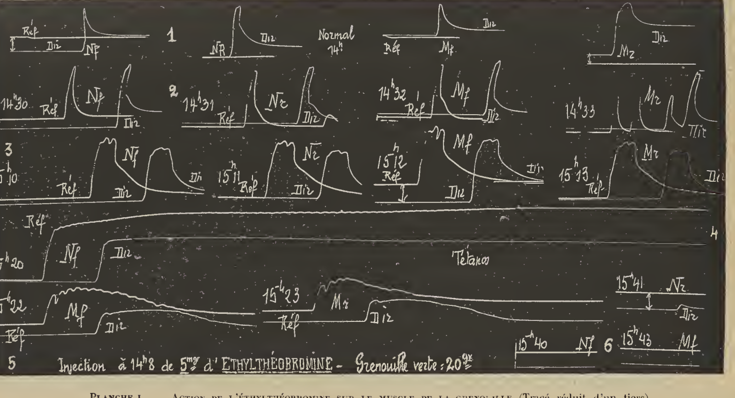


PLANCHE I. — ACTION DE L'ÉTHYLTHÉOBROMINE SUR LE MUSCLE DE LA GRENOUILLE (Tracé réduit d'un tiers).

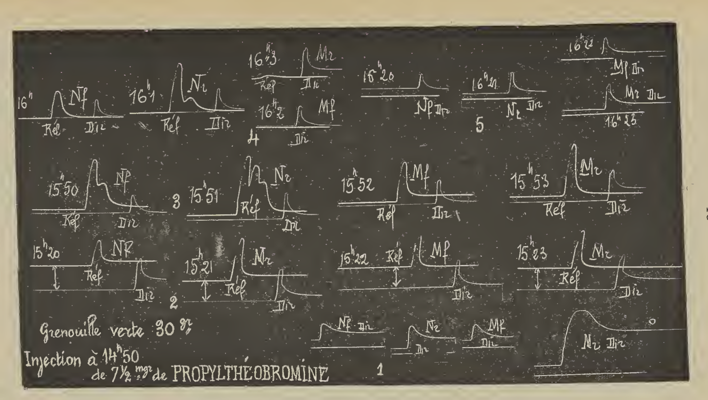


Planche II. — Action de la propylthéobromine sur le muscle de la grenouille (Tracé réduit d'un tiers).

Sur les cobayes.

On note de la polypnée, de la tachycardie, de la contracture des pattes antérieures, une hyperexcitabilité réflexe (très marquée sous l'influence de l'allylthéobromine) et si la dose est suffisante, des convulsions cloniques et toniques.

Chez le chien.

On note des phénomènes généraux analogues à ceux observés chez le cobaye, rigidité musculaire et convulsions.

TOXICITÉS COMPARÉES.

On peut résumer, comme suit, les équivalents toxiques des homologues supérieurs de la théobromine que j'ai étudiés :

1° **Grenouilles** (grenouilles vertes ou rousses, pesant de 25 gr. à 30 gr.)

	Dose mortelle (en milligrammes)
Caféine........................	10 à 12
Ethylthéobromine................	5 à 10
Propylthéobromine..............	7 ½ à 10
Allylthéobromine................	3 à 5
Théobromine....................	20 à 25

2° **Souris** (Voie d'injections sous-cutanées).

Substance injectée	Dose mortelle en centigrammes par kilo d'animal
Caféine..........................	22 à 25
Ethylthéobromine.................	12 à 15
Propylthéobromine................	11 à 12
Allylthéobromine..................	10
Théobromine........... Plus de..	40

3° **Cobayes** (voie d'injections intrapéritonéales)

Subtance injectée	Dose mortelle en centigrammes par kilo d'animal
Caféine	20 à 25
Ethylthéobromine	11,5 à 12
Propylthéobromine	9 à 10
Allylthéobromine	8 à 9
Théobromine :	
(injection sous-cutanée)	30 à 35
(ingestion)	45 à 50

ACTION SUR LE SYSTÈME MUSCULAIRE.

L'action provoquée sur le système musculaire par les homologues supérieurs de la théobromine est analogue, à l'intensité près, à l'action de la caféine, et se traduit par de l'augmentation de l'excitabilité directe et réflexe, de la contracture, du tétanos suivi bientôt de la perte de l'excito-motricité. Ces phénomènes sont produits par une double action : l'une directe sur la fibre musculaire : augmentation de la contractilité aboutissant rapidement à la contracture ; l'autre indirecte, par l'intermédiaire du système nerveux, provoquant l'hyperexcitabilité réflexe et le tétanos, bientôt suivi de la perte de l'excito-motricité.

Au cours de mes expériences j'ai constaté que de tous les homologues de la théobromine que j'ai étudiés, l'allylthéobromine est la substance possédant les propriétés convulsivantes et tétanisantes les plus marquées.

La propylthéobromine, au contraire, est beaucoup moins convulsivante, et au cours des nombreux tracés myographiques que j'ai effectués avec cette substance, je n'ai jamais obtenu de courbe de tétanos, ni spontané, ni lors des excitations électriques.

L'éthylthéobromine agit comme la caféine.

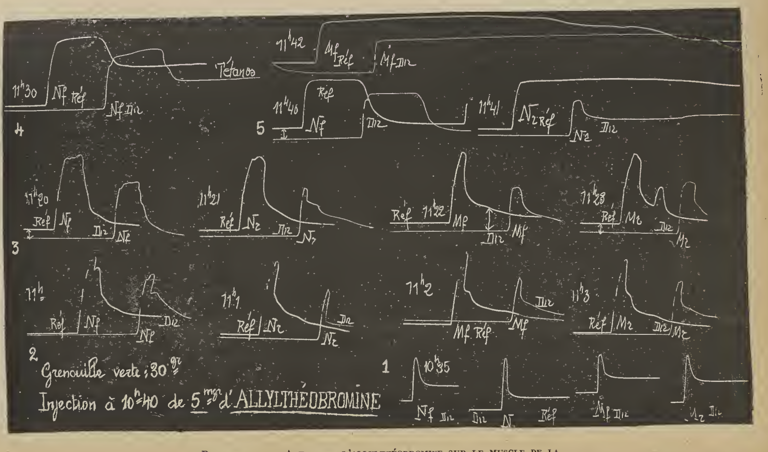


PLANCHE III. — ACTION DE L'ALLYLTHÉOBROMINE SUR LE MUSCLE DE LA GRENOUILLE (Tracé réduit d'un tiers).

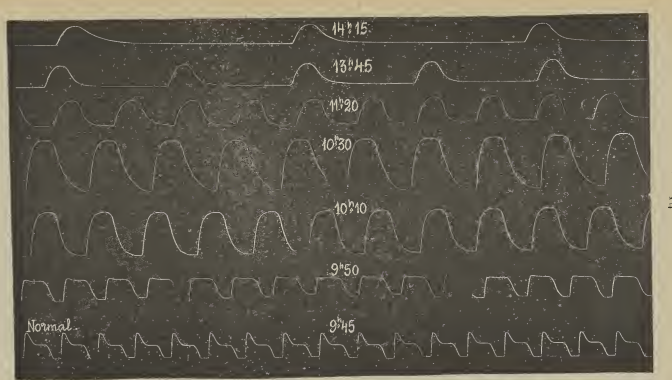


PLANCHE IV. — ACTION DE L'ÉTHYLTHÉOBROMINE SUR LE CŒUR DE LA GRENOUILLE.
Injection sous-cutanée de 10 milligrammes d'éthylthéobromine à 9 h. 48 (Tracé réduit d'un quart).

Quant à la théobromine son action sur le système musculaire est beaucoup moins intense que celle de ses homologues, mais elle existe néanmoins et se traduit par l'augmentation de l'excitabilité, la contracture et l'apparition de la contraction réflexe.

Toutes ces substances possèdent, comme la caféine, une action locale, directe, sur la fibre musculaire ; par application d'une solution aqueuse de ces dérivés sur le gastro-crémien, j'ai constaté un raccourcissement du muscle qui prend une coloration blanc nacrée, devient inexcitable et comparable à un muscle rigidifié par la chaleur. Cette action locale est plus marquée avec la propylthéobromine et l'éthylthéobromine qu'avec l'allylthéobromine.

ACTION SUR LE CŒUR ET LA CIRCULATION

Chez les grenouilles j'ai constaté, sous l'influence des divers homologues de la théobromine, des modifications cardiaques constantes et analogues à celles provoquées par la caféine : diminution de fréquence des contractions cardiaques, tendance à la contracture du myocarde, puis diminution de l'amplitude des contractions et arrêt, le myocarde étant en état de contracture et inexcitable.

Chez les animaux à sang chaud, les modifications produites sur les contractions cardiaques et la pression artérielle du chien chloralosé, ont été identiques, quel que soit le dérivé de la théobromine expérimenté. De suite après injection d'une dose de 0 gr. 01 à 0 gr. 02 d'un homologue supérieur de la théobromine, on voit survenir un abaissement considérable de la pression artérielle ; en même temps se produit une accélération considérable des contractions cardiaques. Puis la pression remonte, pour atteindre et même dépasser légèrement le niveau qu'elle avait avant l'injection. Si on injecte de nouvelles doses, l'accélé-

ration cardiaque croît considérablement, en même temps le cœur se fatigue, l'amplitude des contractions diminue, la pression artérielle baisse graduellement, les convulsions s'installent et si on a injecté une dose mortelle, on peut voir la pression après une légère élévation coïncidant avec une période de convulsions subintrantes, tomber brusquement à zéro, par tétanos du myocarde.

Les homologues de la théobromine produisent également des modifications profondes des mouvements respiratoires qui sont considérablement augmentés de fréquence et dont l'amplitude est accrue, phénomènes se traduisant à dose toxique, par une polypnée considérable et un état dyspnéique coïncidant avec les phénomènes convulsifs.

CONCLUSIONS.

Dans la série de la xanthine, la toxicité des homologues de la théobromine augmente à mesure que s'élève le poids moléculaire de l'alcoyle substituant l'hydrogène de l'azote en position (1).

L'allylthéobromine, dérivé éthylénique correspondant à la propylthéobromine, est légèrement plus toxique que cette dernière substance, et sa toxicité pour les divers animaux de laboratoire est 2 fois ½ à 3 fois plus élevée que celle de la caféine.

L'éthylthéobromine est environ 2 fois plus toxique que la caféine.

L'action sur le système musculaire, sur le cœur et la circulation, des homologues de la théobromine que j'ai étudiés est analogue à celle de la caféine, l'intensité des modifications d'ordre physiologique que ces substances impriment à l'organisme animal, croît avec leur poids moléculaire.

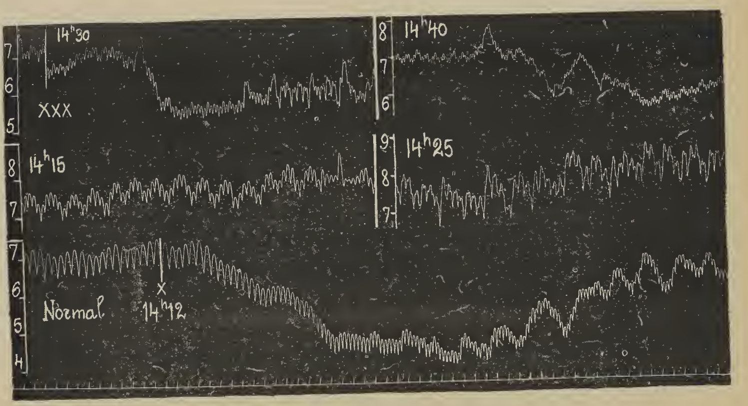


PLANCHE V. — ACTION DE L'ALLYLTHÉOBROMINE SUR LA CIRCULATION CHEZ LE CHIEN.

A 14 h. 12, injection intraveineuse o gr. 10 allylthéobromine (o gr. 025 par kilo).
A 14 h. 25, 2e injection o gr. 10 allylthéobromine
A 14 h. 30, 3e injection o gr. 05 allylthéobromine

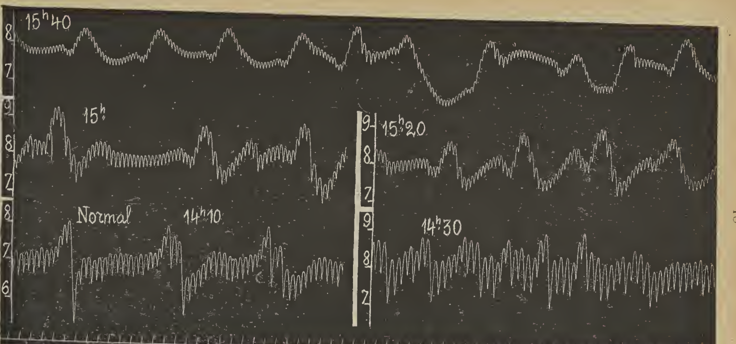


Planche vi. — Action de la théobromine sur la circulation chez le chien.

14 h. 15, injection sous cutanée de 2 grammes de théobromine (chien de 12 kilogr. 5). (Temps en secondes. Tracé non réduit)

RECHERCHES SUR LA TOXICITÉ D'UN CACODYLATE DE BISMUTH

(Bull. Soc. Thérap., 14 mars 23)

Un nouveau sel de bismuth soluble, un cacodylate de bismuth, a été récemment présenté à la Société chimique par M. P. Clausmann. Ce sel cristallisé, obtenu en traitant à chaud, l'acide cacodylique en solution aqueuse concentrée par la quantité correspondante d'oxyde de bismuth, répond à la formule $[(CH^3)^2 As — O — O]^3 Bi, 8 H^2 O$ et donne à l'analyse 29,4 % d'arsenic et 27 % de bismuth. Ce sel est soluble dans l'eau (1 partie de cacodylate de bismuth pour 5 parties d'eau, à 12°).

J'ai recherché l'équivalent toxique du cacodylate de bismuth chez les différents animaux de laboratoire (souris, cobayes, lapins, chiens) au moyen de solutions de cacodylate de bismuth dans l'eau distillée bouillie.

Les résultats que j'ai obtenus peuvent être résumés dans le tableau suivant :

	Dose mortelle en grammes de Bi-métal par kilo d'animal
Souris (Voie sous-cutanée)	0 gr. 08 à 0 gr. 16.
Cobayes (Voie intrapéritonéale)	0 gr. 14 à 0 gr. 15 Mort en 48 h. 0 gr. 10 à 0 gr. 11 Mort en 4 à 5 j.
Lapins (Voie sous-cutanée)	0 gr. 08 à 0 gr. 10 Mort en 2 ' 3 j.
Chiens (Voie intra-veineuse)	0 gr.005 à 0 gr.006 Mort en 2 à 3 j.

La toxicité expérimentale du cacodylate de bismuth n'est donc pas supérieure aux toxicités déjà connues des autres composés solubles du bismuth.

Du point de vue thérapeutique, le cacodylate de bismuth, par l'acide cacodylique qui entre dans sa molécule, semble ne pas devoir présenter l'action anémiante et amaigrissante de certaints autres composés bismuthiques.

———

RECHERCHES PHARMACODYNAMIQUES SUR LE PRINCIPE TOXIQUE DES FLEURS DE PYRÈTHRE

Communication Académie des Sciences, 22 mai 1923

J'ai étudié en collaboration avec le Dr J. Chevalier, l'action pharmacodynamique du principe actif des fleurs de pyrèthre. Ce principe toxique, qui confère à la plante ses propriétés insecticides, est un éther facilement saponifiable qui agit électivement sur le système musculaire et provoque chez les animaux à sang froid des phénomènes analogues à ceux provoqués par la vératrine.

Nos expériences ont été effectuées sur l'extrait éthéré purifié de fleurs de pyrèthre ; extrait que nous avons injecté soit en l'émulsionnant dans une solution gommeuse, soit en le dissolvant dans l'eau au moyen d'une solution de soude à 5 %. Il suffit d'ajouter 5 cc. de soude à 5 %, à 95 grammes d'eau, pour dissoudre un gramme d'extrait, et obtenir ainsi une solution à 1 %. Ces solutions sodiques perdent très vite leur activité physiologique, probablement par saponification du principe actif.

Les animaux à sang froid réagissent sous l'influence de très faibles doses d'extrait de pyrèthre. Il suffit de 2 à 5/10e de milligramme d'extrait par gramme d'animal pour produire chez la grenouille, les phénomènes convulsifs caractéristiques, convulsions bientôt suivies de paralysie.

RECHERCHES SUR LES DOSES CONVULSIVANTES DE CLORHYDRATE DE COCAINE, INJECTÉ PAR VOIE INTRAVEINEUSE CHEZ LE CHIEN

Communication Société de Biologie, 26 mai 1923

M. le Professeur Richaud m'ayant chargé de démontrer expérimentalement, à l'occasion de son cours sur la cocaïne, l'action convulsivante de cette drogue injectée par voie intraveineuse chez le chien, je constatai que la dose donnée comme convulsivante par les auteurs, chez cet animal, soit 2 milligrammes $\frac{1}{2}$ à 3 milligrammes de cocaïne par kilo d'animal, ne provoquait aucun phénomène convulsif.

J'ai recherché, avec M. le Professeur Richaud, quelle dose de cocaïne est nécessaire pour provoquer des convulsions, lorsque administrée par voie intra-veineuse chez le chien.

Les expériences ont été effectuées au moyen de solution de chlorhydrate de cocaïne à 1 gr. % de sérum physiologique. A cette dilution nous avons constaté que pour provoquer des phénomènes convulsifs, il faut injecter 8 à 9 milligrammes de cocaïne par kilog d'animal. Au-dessous de ces doses, à la suite d'injection de 4 à 7 milligrammes de cocaïne par kilog d'animal, on provoque simplement de l'excitation motrice intense, le chien marchant ou courant sans arrêt autour de la salle pendant 10 à 15 minutes. Quant à la dose mortelle, elle est voisine de la dose nécessaire pour provoquer les convulsions et peut être fixée de 11 à 12 milligrammes de cocaïne par kilo d'animal.

Limoges, Imp. Commerciale Perrette